

## クローン病モデルラットにおける腸管透過性の変動と成分栄養剤の効果

菊地 優子

健康管理学部 健康栄養学科

## Changes of intestinal permeability and effectiveness of an elemental diet in experimentally-induced Crohn's disease in rats.

Yuko Kikuchi

Department of Health and Nutrition, Faculty of Health Management

## Abstract

This study aims to investigate the effectiveness of an elemental diet (ED) in Crohn's disease (CD). CD was modeled in rats via the administration of indomethacin (Indo). We evaluated by measuring the changes in the immunoglobulin levels and the intestinal permeability of food allergens in the Indo-administered rats fed either normal chow or ED. The administration of Indo induced acute mucosal lesions similar to those observed in CD patients; however, the damage could be prevented by feeding the animals ED. Furthermore, the in vitro-cultured mesenteric lymph nodes and spleen lymphocytes from Indo-treated rats produced higher levels of IgA and IgG than the cells from the vehicle-treated rats. However, the plasma concentration of IgG and albumin were significantly decreased by Indo administration. Also, the intestinal permeability of food allergens was increased by Indo treatment. None of the Indo-induced changes were observed in the ED-fed rats. These findings suggest that an ED may prevent an excessive immune response in CD by modulating intestinal permeability.

**Key Words :** Crohn's disease, elemental diet, intestinal permeability

## 【要旨】

本研究では、Indomethacin (Indo) 投与によるクローン病 (CD) モデルラットを用いて、CD に対する成分栄養剤の有効性について検討した。市販飼料で飼育したラットと成分栄養剤で飼育したラットに、Indo を投与し、免疫グロブリン、アルブミンの変動および食物アレルギーの腸管透過性について検討した。市販飼料群では、Indo 投与後に CD 様の腸管傷害が誘発され、腸間膜リンパ節および脾臓におけるリンパ球の IgA、IgG 産生の亢進、血漿 IgG、アルブミンの低下がみられた。また、乾燥卵白を経口投与後、血中オボアルブミン濃度が有意に増加し、食物アレルギーの腸管透過性が亢進していることが推測された。一方、成分栄養剤を摂取した群では、これらの変化はみられなかった。このことから、成分栄養剤の CD に対する有効性の機序として、腸管透過性を正常に保つことで過剰な免疫応答を抑制し、抗炎症作用を発揮することが示唆された。

**キーワード :** クローン病、成分栄養剤、腸管透過性

## 【目的】

クローン病 (Crohn's disease: CD) は、炎症性腸疾患のひとつであり、口腔から肛門に

至る消化管のあらゆる部位に潰瘍を生じる。原因は未だ明らかではなく、根本的な治療法も確立されていない。そのため、CD の治療では、活動性をコントロールし、患者の QOL を高めることが重要となる。成分栄養剤 (Elemental diet: ED) を用いた栄養療法は我が国において古くから行われている治療法であり、抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤の導入により、薬物療法が主要な治療法となった今日でも、副作用が少ない等の利点から薬物療法と併用して行われている。ED の効果として、低脂肪・低残渣、低抗原性、腸内細菌叢の変化などが関与していると考えられているが、その詳細なメカニズムは明らかにされていない。非ステロイド系消炎鎮痛剤である Indomethacin (Indo) を実験動物に大量に投与すると、小腸の粘膜透過性が亢進し、粘膜の剥離、腸管の癒着等の CD に類似した腸管傷害がみられる。本研究では、Indo 投与による腸管傷害ラット (CD モデルラット) を用いて、腸管傷害時の免疫グロブリンや腸管透過性の変化とそれらに対する ED の有効性について検討した。

### 【方法】

実験には Sprague-Dawley 系雄性ラットを用い、市販飼料群 (LC 群) と成分栄養剤群 (ED 群) に分け、各飼料で一定期間飼育した。その後、それぞれをさらに対照群 (Cont) と Indo 群に分け、Indo 群には Indo 溶液を 2 日間連続皮下注射して腸管傷害を惹起させ、CD モデルラットとした。解剖時に血漿、小腸内容物を採取し、腸間膜リンパ節および脾臓よりリンパ球を単離した。その後、血漿 IgA、IgG およびアルブミン濃度、リンパ球における IgA、IgG 産生能を測定した。また、腸管傷害を惹起させたラットに乾燥卵白溶液 (0.2 g/100 g BW, OVA 250 mg 相当) を胃管を用いて胃内投与し、その後の血漿 OVA 濃度を測定することにより、食物アレルギーの腸管透過性の変動を評価した。さらに、腸管透過性の調節因子として Tight junction (TJ) 形成タンパク質の発現量を測定した。

### 【結果および考察】

LC-Indo 群においてリンパ球における IgA、IgG 産生能が増加し、血漿 IgG およびアルブミン濃度は Indo 有意に減少した。また、小腸管腔内において Indo 投与 2、3 日目に IgG とアルブミンの増加がみられた。このことから、血漿中の IgG やアルブミンが小腸管腔内に漏出している可能性が示唆された。ED-Indo 群においてはこれらの変化はみられなかった。また、乾燥卵白経口投与後の血中 OVA 濃度は、LC-Indo 群において高値を示し、食物アレルギーの腸管透過性が亢進することが示唆された。このとき、TJ タンパク質である claudin-4 の有意な減少と claudin-2 の有意な増加がみられた。これらの項目においても ED-Indo 群には変化はみられなかった。

以上のことから、Indo 投与により、TJ のバリア機能が低下することより食物アレルギーの腸管透過性が亢進し、OVA の体内侵入が増加したと考えられる。ED-Indo 群において、CD 様の腸管傷害やこれらの変化がみられなかったことから、ED は腸管透過性亢進を抑制することにより、炎症抑制効果を発揮することが示唆された。今後は、サイトカインの測定など、TJ の調節機序についてさらなる研究が必要である。